FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959

N° 473

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PARIGOT JANINE.

née le 2 Mars 1932 à Asnières (Seine)

-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le I959

-:-:-:-:-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE IMMUNOLOGIQUE DU CANCER

-:-:-:-:-:-:-

PRESIDENT : Monsieur le Professeur H. REDON

-:-:-:-:-:-:-

Travail de l'Institut Gustave Roussy
Centre clinique et thérapeutique

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année I959 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

P A R I G O T JANINE

née le 2 Mars I932 à Asnières (Seine)

-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le I959

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

-:-:-:-:-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE IMMUNOLOGIQUE DU CANCER

-:-:-:-:-:-:-

PRESIDENT : Monsieur le Professeur H. R E D O N

-:-:-:-:-:-:-

Travail de l'Institut Gustave Roussy
Centre clinique et thérapeutique

A mes Parents.

A mes Amis.

A mes Maitres.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556009_0027

A Monsieur le Professeur H. R E D O N .

Professeur de clinique carcinologique
à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Chirurgie.
Chirurgien des Hopitaux de Paris.
Chef de Service à l'Institut Gustave Roussy.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
de présider cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé P.F. D E N O I X .

Professeur Agrégé de Cancérologie.
Chirurgien des Hopitaux de Paris.
Directeur de l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.
Membre de l'Académie de Chirurgie.

Qui a bien voulu m'accorder son appui et ses conseils pour la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de ma très profonde gratitude.

A Madame le Docteur Fanny L A C O U R

Chargé de Recherches au C. N. R . S.
Chargée du Laboratoire d'Immunologie
à l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.

A Monsieur le Docteur Jacques H A R E L

Chargé de Recherches au C. N. R. S.
Chargé du Laboratoire de Physio-pathologie
à l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.

Qui ont bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse, et me prodiguer leur enseignement et leurs conseils.

Qu'ils soient assurés de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean L A C O U R .

Chirurgien Assistant.
Sous-Directeur de l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.

A Madame le Docteur V O G T - H O E R N E R .

Médecin Assistant d'Anatomo-pathologie
à l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.

Qui ont bien voulu m'aider dans
la réalisation de cette thèse

Qu'ils veuillent bien recevoir
mes respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur J U R E T

Médecin Assistant de Biologie et
d'Endocrinologie
à l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin A, Bénard H, Brocq P, Bulliard H,,Cadenat F, Chabrol E, Champy C, Chevallier P, Dabré R, Donzelot E,Gastinel P, Guillain G, Halphen E, Harvier P, Hazard R, Heuyer G, Lantuejoul P, Laroche G, Laubry C, Lévy-Solal E, Lhermitte J, Lian C, Loeper M, Marion G, Mathieu P, Mocquot P, Mondor H, Monod R, Moreau R, Mulon P,Olivier E Richet C, Strohl A, Tanon L, Velter E.

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS		MM.
Anatomie		Cordier G.
Anatomie (chaire à titre personnel)		Delmas A.
Anatomie pathologique		Delatue J.
Anesthésiologie		Baumann J.
B actériologie		Fasquelle R.
Biochimie médicale		Jayle M.F.
Biochimie appliquée à l'éducation physique et aux sports.		Chailley-Bert P.
Biologie médicale		Fauvert R
Cancérologie médicale et sociale		Bernard J.
Clinique carcinologique (I.G.Roussy)		Redon H.
Clinique cardiologique	(Broussais)	Mouquin M.
	:Beaujon	Sicard A.
	:Cochin	Quénu J.
Clinique chirurgicale	:H otel-Dieu	Ménégaux G.
	:St Antoine	Gosset J.
	:Salpétrière	Moulonguet P.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique. (Enfants malades)		Fèvre M.
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		Merle D'Aubigné R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		Gaudart-D'Allaine (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		Mathey J.
Clinique endocrinologique (Pitié)		Decourt J.
Clinique génétique médicale (Enfants malades)		LamyM.
Clinique gynécologique (B roca)		Funk-Brentano P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis)		Degos R.
Clinique des maladies des enfants (enfants malades)		Cathala J.

Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	Mollaret P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)	Delay J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	Alajouanine T.
Cliniques médicales — Broussais	Gennes L. de
Cochin	Justin-Besançon L.
Hôtel-Dieu	Bariéti M.
Lariboisière	Soulié P.
Pitié	Dreyfus G.
Saint-Antoine	Kourilsky R.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (Bichat)	Debray C.
Clinique médicale propédeutique	Pasteur Vallery Radot L.
Clinique médico sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	Petit-Dutaillis D.
Clinique obstétricale (Baudelocque	Lacomme M.
Port-Royal	N....
Tarnier	Varangot J.
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	Renard G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry M.
Clinique de Pédiatrie sociale (E.malades)	Marie J.
Clinique de pneumo-physiologie (Laënnec)	Bernard E.
Clinique de psychiatrique infantile (Salpétrière)	Michaux L.
Clinique de puériculture (St V. de Paul)	Lelong M.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste F.
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Sénèque J.
Clinique thérapeutique médicale (Saint Antoine)	Lemaire A.
Clinique urologique (Cochin)	Fey B.
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	Djourno A.
Embryologie	Giroud A.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	M...
Histologie	Verne J.
Hygiène des colectivités (chaire à titre personnel)	Deparis M.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin R.

Hygiène et médecine préventives	Joannon P.
Médecine du travail	Desoille H.
Médecine légale	Piédelièvre R.
Parasitologie	Galliard H.
Pathologie chirurgicale	Couvelaire R.
Pathologie exotique	Lavier G.
Pathologie expérimentale et comparée	Lenègre J.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	Merklen F.P.
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	Garcin R.
Pharmacologie et matière médicale	Cheymol J.
Physiologie	Binet L.
Physiologie (chaire à titre personnel)	Barjeton D.
Physique médicale	Dognon A.
Radiologie médicale	Desgrez H.
Technique chirurgicale	Patel J.
Thérapeutique	Brouet G.

II. PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES -

	MM.
Anatomie	Cabrol C. Couinaud C. Olivier G.
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Melle P.) pr. s. ch. Busser F. Gouygou Ch. Orcel L. Paillas J.
Anesthésiologie	Vourc'h G.
Bactériologie	Névot A. pr. s. ch. Barbier P. Christol D. Tournier P.
Biochimie médicale	Desgrez P. pr. s. ch Polonoski J. m. conf. Chapira F. m. conf.
Biologie médicale	Bourlière F. m. conf.
Carcinologie	Denoix P. Mathe G.
Dermato-syphiligraphie	Duperrat B.
Electro-radiologie	Ledoux-Lebard G.
Embryologie	Tuchmann-Duplessis H.

Hématologie	Bilski-Pasquier G. Dausset J.
Histologie	Goujard R. pr. s. ch. Marois M. Racadot J.
Hydrologie	Cornet A.
Hygiène	Boyer J. pr. s. ch. Corre-Hurst Mme L.
Maladies infectieuses	Bastin R. Dupont V.
Médecine légale	Derobert L. pr. s. ch. Hadengue A. Fournier E. Gueniot M.
Médecine du travail	Albahary C.
Neuro-chirurgie	David M.
Neurologie	Lhermitte F.
Obstétrique	Granjon A. Hervet E. Le Lorrier G. Morin P. Musset R. Robey M. Thoyer-Rozat J.
Ophtalmologie	Brégeat P. Sarraux H.
Orthopédie	Judet R. Ramadier J.
Oto-rhino-laryngologie	Debain J.
Parasitologie	Brumpt L.C. pr. s. ch. Chabaud A.
Pathologie chirurgicale	Barcat J. Binet J.P. Cauchoix J. Chatelain C.L. Dubost Ch. Dubost Cl. Faurel J. Flabeau F. Germain A. Laurence G. agr. per. Lortat-Jacob J.L. Loygue J. Mercadier Perrotin J. Robert H. Thomeret G.

Pathologie exotique	Schneider J.
Pathologie expérimentale	Crosnier J. Hartmann L. Lopper J. Maurice J. Plas F. Richet G.
Pathologie médicale	Aussannaire M. Bour H. Bouvier J. Bouvrain Y. Bricaire H. Brissaud H. Brocard H. Buge A. Castaigne P. m. conf. Catinat J. Contamin F. Coury C. Frezal J. Housset E. Laroche Cl. Lesobre R. Macrez C. Nick J. Pequignot H. m. conf. Royer P. Wolfromm R.
Pédiatrie puériculture	Joseph R. Mande R. Mozziconacci P. Polonovski C. Rossier A.
Pharmacologie	Levy (Melle J.) pr. s. ch. Boissier J. Lechat P.
Physiologie	Parrot J. pr.s.ch. Dejours P.
Physique médicale	Gougerot L. m. conf.
Pneumo-phtisiologie	Kreis B.
Psychiatrie	Pichot P.
Psychiatrie infantile	Duché D.
Rhumatologie	Delbarre F.
Stomatologie	Cernea P. Chaput (Mme A.) m.c.Agr. Grellet M.
Thérapeutique	Chassagne P. Lamotte M.
Urologie	Quenu L.

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, à titre permanet.

	MM.
Clinique chirurgicale	Aboulker P. Ameline A. Huguier J. Léger L. Olivier C. Padovani P. Poillieux F. Roux M. Verne J.M.
Clinique médicale	Hagueneau J. pr. s. ch. Boudin G. Conte M. Domart A. Milliez P. Perrault M. Rambert P. Tieffry S. Turiaf J.
Clinique neuro-rhumatologique	De Seze S.
Clinique obstétricale	Grasset J. Lepage F. Mayer M. Merger R. Ravina J.
Clinique ophtalmologique	Desvignes P. Offret G.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Maduro R.
Clinique pédiatrique et puériculture	Laplane R.
Clinique psychiatrique	Baruk H.
Clinique urologique	Kuss R.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	Hauduroy P. pr. s. ch.
Biochimie médicale	Ettori J. pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	Rudler J. pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. Lena J.
Secrétaires	Madame Bourland H.
	Mademoiselle Chaintreul G.
	Mademoiselle Huré A.
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	Monsieur le Docteur Hahn A.
Conservateurs	Mesdemoiselles Dumaitre P.
	Goichon A.M.
Bibliothécaires	Madame Contet J.
	Mademoiselle Laurent H.
	Mademoiselle Lenoir G.
	Mademoiselle Quiévreux E.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE IMMUNOLOGIQUE DU CANCER

-:-:-:-:-:-:-:-:-

MISE EN EVIDENCE CHEZ CERTAINS SUJETS PORTEURS D'UN CANCER D'ANTICORPS A LEUR PROPRE TUMEUR .

On a longtemps pensé que l'organisme restait sans réaction devant le développement des cellules cancéreuses.

Les moyens thérapeutiques actuels visent essentiellement à détruire les cellules cancéreuses. Rares ont été les tentatives faites pour renforcer une éventuelle défense de l'organisme contre ces cellules en quelque sorte parasites.

Mais sur quelles réactions pouvait-on s'appuyer à cette fin ? Les réactions de défense d'un organisme soumis à une agression d'autre nature peuvent-elles jouer en face du cancer ?

L' objet de cette étude est d'éssayer de montrer que des réactions au cancer de type immunologique, peuvent dans certains cas être mises en évidence chez des sujets porteurs de tumeurs malignes.

C'est par analogie avec ce qui se passe au cours des maladies infectieuses banales que les premiers investigateurs

ont été amenés à rechercher de tels processus.

On sait que devant une affection, l'organisme peut mettre en jeu différents mécanismes tels que mécanismes hormonaux, en particulier du couple hypophyse-surrénales, mis en évidence dans nombre d'affections aigues (maladies infectieuses, syndrome des brulés) et chroniques (rhumatismes non infectieux). Surrénalectomie et hypophysectomie, hormonothérapie antagoniste pour certains cancers, en sont la conséquence.

Interviennent aussi des mécanismes locaux tels que la phagocytose et la stroma-réaction. Ils semblent intervenir de façon non négligeable, ainsi il apparait que le pronostic des cancers de l'estomac -d'après Steiner (1948)- serait d'autant meilleur que l'infiltration peri-tumorale serait plus nette.

Il faut aussi mentionner un ensemble de réactions moins bien déterminées que l'on peut grouper sous le vocable d'état général, sur lequel on tente d'agir par des médicaments variés (fortifiants,éléments minéraux, vitamines, cures climatiques, etc...) On peut peut-être rapporter à l'état général, certaines sédations prolongées ou certains cas de guérisons "spontanées" qui semblent réelement éxister. Certains régimes ralentiraient la croissance des tumeurs, en particulier le régime hyperprotidique.

Il semblerait d'après ces études, que les mécanismes de défense contre la transformation cancéreuse des cellules, dans la mesure ou ils éxistent, sont différents de ceux qui

entainent la stabilisation ou la régression des tumeurs. Cette notion de deux stades obéissant à des déterminations différentes, stade de cancérisation d'abord, puis de croissance des cellules déjà cancéreuses, se retrouvera dans l'étude des processus immunologiques.

Voyons maintenant si on peut espérer agir sur d'éventuelles réactions immunologiques dans le cancer. La cellule cancéreuse fut longtemps considérée comme antigéniquement identique aux cellules normales du même individu et du même tissu. En effet pendant longtemps les tentatives de mettre en évidence des différences antigéniques entre elles se sont avérées vaines. Cependant la cellule tumorale contient, de même que la normale différentes sortes d'antigènes : antigènes d'espèce, d'organe, auto-antigènes, antigènes de type Forsmann, etc...; ce qui donne à chaque type de cellule une haute spécificité.

Ainsi les cellules d'un individu et d'un organe donnés ont-elles une composition antigénique déterminée qui diffère de celle des autres cellules.

Mais la cellule cancéreuse est-elle antigéniquement différente d'une cellules du même individu et de l'organe dont elle est originaire ? La cellule d'un hépatome par éxemple, est-elle différente d'une cellule normale du foie même, ou elle a pris naissance.

En d'autres termes la cellules cancéreuse contient elle certains antigènes absents des tissus normaux homologues. Et si elle en contient, l'organisme peut-il réagir contre ces cellules partiellement étrangères ?

Précisons d'abord ce que nous entendons par antigène. C'est aux définitions données par Gastinel et Fasquelle que nous nous référons. "Est dit antigène, toute substance qui, injectée à l'organisme y sollicite l'élaboration d'anticorps."

Mais dans la pratique, pour repérer un anticorps il faut le mettre en contact avec l'antigène avec lequel il va réagir. Donc une autre définition s'impose. "est dit antigène toute substance déterminant la formation d'un anticorps et réagissant spécifiquement avec lui."

Cependant il éxiste des substances appelées "haptènes" qui réagissent avec un anticorps sans en déterminer la formation. C'est leur étude qui a permis de conclure qu'un antigènes est complexe : il est"composé pour le moins de deux éléments dont l'un, porteur de la spécificité, est la fonction "haptène".

Voyons maintenent par rapport à l'organisme auquel on l'injecte, quelles sont les conditions pour qu'une substance soit antigénique pour cet organisme.

"La condition de l'antigénicité d'une substance est son hétérogénéité vis à vis des constituants de l'organisme auquel elle est administrée."

Comment expliquer alors l'éxistence des auto-anticorps ? Leur éxistence n'est pas en contradiction avec ce qui a été dit précédement. En effet ils se forment soit contre des protéïnes dénaturées avant leur rentrée dans l'organisme (par exemple le sérum de lapin traité par le formol devient antigène pour le lapin auquel on l'a prélevé:Bordet 1939) soit contre des protéines qui n'entrent pas normalement

en contact avec le milieu intérieur (ex. la caséine du lait d'une chèvre est antigène pour cette chèvre, Lewis 1941).

Enfin des constituants normaux de certaines cellules peuvent être antigènes pour d'autres cellules du même organisme., ainsi que le montra le premier Metalnikoff 1900, qui en injectant dans le péritoine d'un lapin les propres spermatozoides de ce lapin, obtint un sérum spermotoxique, expérience plusieurs fois confirmée depuis avec différents tissus. Par exemple : Smadel et Farr en 1939, Kay en 1942, Cavelti en 1945, Solomon, Gardella, Fanger ainsi que Dethier et Ferreder en 1948, ont induit des anticorps anti-rein par injection de protéines rénales partiellement dénaturées. Kabat, Wolf et Bezer en 1947 et 1949 ont induit des anticorps contre le cerveau. Ainsi s'est dégagée la notion que les différents tissus et organes d'un même individu ont une structure antigénique propre et différente de celle des autres tissus et organes.

L'hétérogénéité semble bien la condition primordiale et nous arrivons à la dernière définition donnée par Gastinel et Fasquelle : "compte tenu de la spécificité, est antigène pour le destinataire ce qui lui est hétérogène."

On voit que les deux conditions : substance hétérogène et contact avec le milieu intérieur sont nécessaires et par suite qu'elles devront être réalisées toutes deux à la fois. On appèlera donc antigène d'une cellule : Toute substance entrant dans la composition de cette cellule et qui possède à l'égard d'une autre espèce,d'un autre organisme ou d'un autre organe(dans lacomposition desquels elle n'entre donc pas) la propriété d'induire la formation d'anti-

corps spécifiques dans l'organisme récepteur ou seulement qui possède la propriété de réagir avec certains anticorps d'un organisme ou d'un tissu étranger avec lequel on le met en contact.

Selon que ces anticorps existent dans le sérum ou à l'intérieur des tissus on parlera d'anticorps sériques ou tissulaires.

Ceci posé la question reste de savoir si la cellule cancéreuse comporte de ~~un~~ constituants différents de ceux d'une cellule normale homologue ?

. H I S T O R I Q U E .

Dès la fin du 19° siècle des chercheurs se sont penchés sur cette question.

En effet à la suite de Pasteur et de son école, ils ont tenté de rechercher dans le processus inconnu du cancer, des mécanismes analogues à ceux qui venaient d'être découverts dans les maladies infectieuses.

Jusqu'à une époque récente, les faits connus ne permettaient pas de donner une réponse. C'était encore en 1952 la conclusion à laquelle aboutissait Haaxhka après une revue générale de la question.

Cependant des résultats plus récents ont éclairé ce problème d'un jour nouveau, quoique de nombreux points restent encore en discussion.

Voyons quelles sont les difficultés qui se sont dressées pour l'étude de ce problème. Difficultés telles que pendant plus de 50 ans, on n'a pu entre voir si cette différence antigénique entre cellules normales et cancéreuses existait .

Ces difficultés tiennent d'abord à la complexité du processus cancéreux. De plus peut-être que des perturbations variées de différents chainons du métabolisme peuvent mener au même résultat final ; c'est à dire à une cellule qui a acquis lapropriété de croitre et de se diviser indépendement des controles de l'organisme, et de transmettre cette propriété à ses descendants.

Donc le terme de cellule cancéreuse, qui correspond à un certain type de comportement pathologique de la cellule ne présuppose aucune étiologie particulière.

Le problème, on le voit est loin d'être simple. Il est encore compliqué par le fait qu'on s'est adressé pour son étude à des cancers bien différents les uns des autres.

Dans le domaine de l'expérimentation sur les animaux il exixte en effet :

Des cancers transmissibles seulement par la greffe des cellules vivantes à un autre animal. Un obstacle ne manque pas de s'élever ici, en effet les différences antigéniques entre les cellules de deux animaux même génétiquement proches, pourraient être plus importantes que les différences entre cellules normales et cellules cancéreuses d'un même individu, la première différence pouvant masquer la seconde.

Des cancers peuvent être induits par des extraits filtrés de tumeurs. A cause de celà on leur donne le nom de tumeurs filtrables. Ils sont causés par des agents infectieux de nature virale. Ce qui rend délicate l'extention des résultats obtenus dans l'étude immunologique de ces tumeurs, aux tumeurs d'étiologie inconnue.

Des cancers peuvent aussi être induits par différents moyens chimiques(corps cancérigènes..)
ou physiques (radiations ionisantes, différentes causes d'irritation chronique, etc ...)

Il ne faut pas oublier que ces différentes catégories ne sont pas tranchées. Que par exemple des cancérigènes chimiques peuvent "révéler" un virus latent comme dans les expérience de Rous et Kidd. Ils ont badigeonné les oreilles de lapins avec des doses faibles de goudron, doses trop faibles pour provoquer des tumeurs ; puis ils ont fait une injection intra-veineuse d'une forte dose de filtrat provenant d'un papillome de Shope, (injection qui normalement n'est suivie d'aucun effet), des tumeurs se sont développées sur la peau badigeonnée. On a ici un exemple d'action conjuguée d'un agent chimique et d'un agent viral. Chacun d'eux isolé, reste inactif, quand ils sont réunis, leurs actions se potentialisent.

On sait aussi qu'un même cancer peut se transmettre tantôt par filtrat et tantôt seulement par greffe. Ainsi le mode de transmission peut varier selon la nature du porteur de la tumeur: Le papillome de Shope est une tumeur des lapins sauvages du Kansas : le "cotton tail rabbit". Ces tumeurs contiennent un virus et sont transmissibles par filtrat au lapin

sauvage et au lapin domestique. Mais les papillomes développés sur le lapin domestique ne peuvent plus être transmis à leur tour par filtrat, mais seulement par greffe. De plus la recherche du virus dans ces tumeurs est alors devenue négative. Cette tumeur se transforme fréquemment en épithélioma chez le lapin domestique, et même chez le lapin sauvage on peut voir de telles transformations. Fait remarquable, la transformation s'accompagne d'une disparition du virus de la tumeur. En réalité dans l'un et l'autre cas, le virus ne disparait pas réellement mais il passe à l'état masqué, ainsi que l'ont démontré Rous et Kidd en 1940. Cependant, alors que le virus infectieux a disparu de ces tumeurs, elles contiennent toujours un antigène d'origine virale.

On voit par ces rapides exemples combien le problème est complexe et on conçoit les obstacles qui devaient s'élever quand on tenta d'étendre à l'ensemble des cancers, les résultats obtenus par l'étude de l'un d'eux.

Notons que les cancers induits présentent l'inconvénient que les agents inducteurs peuvent provoquer des modifications tissulaires non spécifiques du cancer. Entre autres citons:

- modifications par les radiations ionisantes.
- formation de complexes protéine-cancérigène chimique.
- réaction du stroma à une irritation chronique ou à une agression virale, par exemple.

Ces critiques s'appliquent aussi aux tumeurs transmises par greffe. En particulier pour ces dernières, on s' apperçut vite que l'immunité trouvée au cours de nombreuses expériences était essentiellement une immunité interspécifique et interindividuelle.

La greffe des tumeurs était d'autant plus facile que les animaux étaient génétiquement plus proches. De plus d'après Hauschka 1952 le tissu qui immunise contre une greffe tumorale ultérieure ne doit pas necessairement être cancéreux : des injections de peau embryonnaire ou de sang de la même race sont suffisantes. Cependant si on fait ces injections à des animaux de la race même ou la tumeur s'est développée primitivement (race inbred), on ne protège pas les animaux injectés contre l'apparition spontanée de ces tumeurs. Ceci ne s'applique donc pas aux tumeurs spontanées. (Barret 1940, Bittner 19[illegible]). Ainsi la prise de la greffe semble dépendre essentiellement de la compatibilité des tissus du donneur et de ceux du récepteur, de plus, fait décisif, il n'existe aucune corrélation entre l'immunité aux tumeurs greffées et celle aux tumeurs spontanées.

En 1942 Gorer estime même que dans les travaux antérieurs l'erreur la plus fréquente a été le défaut de contrôle des facteurs génétiques, donc des différences iso-antigéniques.

On voit se dessiner une différence importante entre les tumeurs spontanées et les tumeurs induites : il n'y a pas entre elles d'immunité croisée. Parmis les nombreux travaux qui illustrent ce fait citons ceux de : Foley qui en 1953, a immunisé des souris contre différents cancers induits de la mamelle, mais l'incidence des cancers spontanés de la mamelle est la même chez les souris ainsi immunisées que chez les témoins.

Et en 1954 le ProfesseurOberling écrivait dans son livre " le cancer" :

" On a du se rendre à l'évidence, le cancer greffé n'est "pas le cancer spontané et aucune donnée valable pour l'un ne

"s'applique à l'autre. L'animal auquel on transmet un cancer "n'est pas un animal cancéreux, aussi paradoxal que celà puisse "paraitre. L'animal cancéreux produit lui-même son cancer, son "organisme a subi toutes les modifications qui graduellement "conduisent au processus néoplasique, ce sont ses propres cellules "qui se transforment en cellules cancéreuses. L'animal auquel on "greffe un cancer n'est qu'un milieu de culture pour des cellules "qui ne sont pas les siennes et à l'égard desquelles il réagit "forcement d'une manière différente. "

Et on a vu avec le papillome de Shope combien le problème de l'immunité aux tumeurs filtrables est difficile à séparer de celui de l'immunité aux tumeurs greffables.

Ainsi jusque là aucun fait ne permet d'affirmer l'existence d'antigènes spécifiques de la cellule cancéreuse, les antigènes trouvés étant liés le plus souvent à la présence des agents inducteurs de la tumeur.

Cependant rien non plus ne permet à priori d'écarter cette hypothèse, et même, selon Goldstein en 1957, on pourrait distinguer dans l'hépatome induit de la souris, un antigène tumoral spécifique, différent du complexe protéine-cancérigène.

D'autre part, Weiler en 1954, trouvait des différences antigéniques entre le foie normal et l'hépatome induit mais dans le sens de la perte d'un antigène par ce dernier, (travail confirmé par Green en 1955). En 1956, c'est entre le rein normal et le cancer du rein induit par le stilboestrol que Weiler trouvait une différence analogue.

En 1940, Kidd, étudiant la tumeur de Brown Pearce du lapin tumeur d'étiologie inconnue, en a isolé un antigène protéique différent des antigènes normaux du lapin. C'est un fait important car pour la première fois, un antigène spécifique était isolé d'une tumeur d'étiologie inconnue. De plus les anticorps à cette substance inhibent la croissance de la tumeur. Mais ce cas resta longtemps isolé.

En 1955 F. Lacour et E. Edlinger ont comparé les propriétés antigéniques de deux tumeurs mammaires transplantables du rat, d'une part entre elles, et d'autre part avec du tissu normal. Trois antisérums ont été obtenus à partir de broyats totaux des deux tumeurs et du tissu normal, chez le lapin. En utilisant la réaction d'hémagglutination passive ils ont mis en évidence la présence d'anticorps dans les antisérums, non seulement avec l'antigène injecté mais aussi avec les deux autres.
Les réactions d'absorption leur ont montré qu'il est impossible de faire une distinction sérologique entre les deux tumeurs examinées et que les sérums anti-tumoraux absorbés par les antigènes tumoraux restent encore actifs contre l'antigène de tissu normal. Ce qui laisse supposer que le tissu normal possède peut-être un antigène qui n'est pas présent dans la tumeur.

On peut en rapprocher les expériences de Barret et Haver qui en 1943, constatèrent que la catalase hépatique décroit puis disparait au cours de la formation de l'hépatome induit de la souris.

Notons que la disparition d'un enzyme n'est pas necessairement synonyme de disparition d'un antigène, en effet elle peut entrainer des déviations complexes du métabolisme et n'est pas contradictoire avec l'apparition de nouveaux antigènes dans la cellule cancéreuse.

Cependant les cas dans lesquels on avait cru voir des processus immunologiques spécifiques restaient ou très discutables ou difficilement généralisables aux autres cancers.

Devant la complexité des faits, il apparaissait préférable de s'adresser directement à des tumeurs spontanées, et même si possible à des tumeurs humaines. (ceci pous éviter les risques d'erreur lors de la transposition des résultats d'une espèce à une autre.)

L'objection principale était que jusqu'alors les tumeurs spontanées n'avaient montré, avec certitude aucun antigène spécifique.

Cependant il pouvait sembler curieux, alors que différents organes normaux possédaient entre eux des différences antigéniques, que les cellules cancéreuses, morphologiquement et physiologiquement différentes des autres cellules n'en possédent pas.

Les premiers travaux orientés dans ce sens (vers l'étude des tumeurs humaines) sont dus à Lehman Facius en 1928, Hirzfeld 1929, Witebsky et Morelli 1929 et 1930, selon lesquels les sérums de lapins immunisés par une suspension de tumeurs spontanées humaines, réagissaient par la réaction de déviation du complément en particulier avec les extraits alcooliques de la tumeur mais pas avec ceux des tissus normaux.

Citons encore parmis les nombreux travaux :

Witebsky en 1956 a établi que les sérums obtenus en immunisant des animaux avec du tissu thyroidien normal et néoplasique présentent une différence de titre selon qu'ils réagissent, par

la réaction de déviation du complément, avec l'un ou l'autre de ces tissus. Les sérums avaient été au préalable débarassés des anticorps de groupe par adsorption sur des globules rouges. Il établit ensuite que le sérum épuisé par du tissu thyroidien normal réagit encore au tissu cancéreux et qu'inversement le sérum épuisé par du tissu cancéreux réagit au tissu normal.

Saakov de 1952 à 1956 a obtenu des résultats analogues. Il a épuisé par contact avec des particules de dermatol, sur lesquelles étaient adsorbés des extraits salins de différentes tumeurs humaines, (cancer du poumon, de l'estomac, de l'utérus.) le sérum ainsi épuisé ne réagit plus avec les extraits de tissus normaux mais il réagit encore quoiqu'à un degré moindre avec les extraits cancéreux. (le titre décroit de 1/320 à 1/40)

Mann et Wilker de 1940 à 1946 se sont attachés à montrer une différence entre les protéines des cellules cancéreuses et des cellules normales. Pour ce faire, ils ont immunisé des lapins avec des protéines de tumeurs humaines, les sérums recueillis sont débarassés des précipitines aux organes normaux. Ces sérums se sont montrés actifs par des tests de précipitation avec des autolysats de tumeurs humaines, mais pas avec ceux de tissus normaux. Ces protéines anormales pourraient, d'après ces auteurs, être retrouvées dans le sérum des cancéreux. Les précipitines contre les protéines cancéreuses persistent, chez les lapins immunisés plus longtemps que les précipitines aux protéines normales (2 mois de plus).

On peut en rapprocher les résultats de Makari qui en 1955 aurait détecté un antigène spécifique dans le sérum de malades porteurs de divers cancers, par le test de Schultz-Dale : contraction in vitro des cornes utérines de cobayes sensibilisés.

Les expériences ci-dessus montreraient donc l'existence dans la cellule cancéreuse de constituants inexistants dans les cellules normales.

Par ailleurs d'autres expériences semblent indiquer une simplification antigénique accompagnant la carcinogénèse.

Seligman, Grabar, et Bernard en 1956, comparant les leucocytes normaux et leucosiques, par la methode de diffusion sur gélose, ont remarqué l'absense dans les globules blancs leucosiques de certains antigènes précipitants, présents dans les globules blancs normaux.

Mais rien ne s'appose à ce que les cellules puissent à la fois avoir subi une simplification antigénique et posséder des antigènes étrangers à la cellule normale.

Cependant on ne peut jusqu'ici tirer aucune conclusion définitive quant à l'existence d'un antigène spécifique dans les tumeurs spontanées.

Tout au plus peut-on dire: qu'un antisérum peut être obtenu qui réagit avec les extraits cancéreux et non avec les extraits de tissus normaux.

Pour résoudre ce problème Zilber et ses collaborateurs, en 1958, ont utilisé une méthode très intéressante : choc anaphylactique après désensibilisation partielle. Ce test est à la fois très sensible et très sélectif.-

Ils ont utilisé des fractions nucléoprotéiques, fractions qui lors de tests préliminaires s'étaient montrées les plus actives, et qui de plus avaient l'avantage, dans le cas où existerait un virus masqué, de contenir ce dernier.

Ils se sont servis pour la sensibilisation des animaux de fractions de tumeurs humaines, et pour la désensibilisation de fractions de tissus humains normaux homologues des tumeurs, et de même groupe sanguin. (La désensibilisation a été considérée comme complète lorsque l'inoculation des extraits normaux utilisés ne provoquait plus de choc.)
Après cette désensibilisation aux extraits normaux, l'injection d'extraits tumoraux a provoqué un choc dans 50% des cas.

Ces auteurs ont constaté par la même méthode que les antigènes de différentes tumeurs ne sont pas identiques.

La question se posait de savoir si la différence trouvée était de nature qualitative ou seulement quantitative. (différence dans la concentration d'une même substance)

Plusieurs expériences ont contribué à répondre à cette question :

Expériences de Parnes en I957, des cobayes ont été sensibilisés à des préparations de rate normale et désensibilisés à une certaine dose de ces préparations. Puis la même dose de tissu de rate leucémique est administrée. Si cette préparation de rate leucémique contient, en quantité supérieure un antigène commun au tissu normal et tumoral, les lapins feront un choc à l'administration, à dose égale, de rate leucémique. Hors il n'en est rien.

Très intéressantes à ce point de vue sont les expériences de F. Lacour et J. Harel qui, par la méthode de précipitation spécifique dans la gélose (Ouchterlony),,ont étudié les propriétés antigéniques d'une fraction d'érythrocytes en comparant ces propriétés d'une part dans divers cas de leucémies, de réticuloses malignes, et dans un cas de thymome malin ;

d'autre part, chez des sujets normaux ou atteints d'autres affections pathologiques. La fraction antigénique était constituée par le surnageant d'ultracentrifugation d'un homogénat d'érythrocytes. Les antisérums étaient obtenus à partir de lapins immunisés par plusieurs cycles d'injections sous-cutanées de quantités croissantes d'antigènes dont la teneur en protéines avait été déterminée au préalable. Dans une première série ces antigènes étaient constitués par un homogènat de rates de sujets leucémiques et dans une deuxième série par la fraction érythrocytaire elle même. Ces immunsérums ont toujours été mis en présence de quantités equival entes d'antigènes érythrocytaires normaux de même groupe sanguin et de même Rh.

Sur 50 cas de leucémies et réticuloses examinés, ils ont obtenu 45 fois une ou deux lignes de précipitation supplémentaires, en comparant avec les lignes d'un nombre égal de sujets sains.

Il ne semble pas que ces constatations reflètent une différence purement quantitative entre les fractions érythrocytaires comparées, car ni en augmentant de 2 à 12 fois la teneur en protéines des préparations témoins, ni en diluant les préparations leucémiques, ils m'ont observé la moindre variation dans la constance des résultats.

Dans d'autres expériences de Zilber et de ses collaborateurs en 1949, le protocole de désensibilisation a été inversé. Chez l'animal désensibilisé par des tissus tumoraux on n'observe pas de choc avec le tissu normal, aprés désensibilisation par des extraits tumoraux.

Et nous pouvons penser avec Zilber que :

" Les tumeurs et les tissus normaux ne sont pas identiques

"quant à la composition antigénique des cellules et la tumeur "contient des antigènes qui sont absents dans le tissu normal. "De plus la malignisation doit probablement être accompagnée "d'une simplification de la composition antigénique des cel- "lules, de telle sorte que la cellule tumorale peut être dé- "pourvue de certains antigènes de la cellule normale. "

D'autre Auteurs ont abordé le problème par une autre voie. Ils ont recherché la présence d'anticorps anti-tumeurs dans le sérum de malades atteints de cancers.

Ainsi en 1955 R. et J. Graham ont mis en évidence, par la méthode de déviation du complement, chez 12 malades porteuses de cancers du col de l'utérus sur 48, soit dans 1/4 des cas, des anticorps à leur propre tumeur.

Ils ont employé des extraits de tumeurs préparés selon une méthode que nous avons reprise et que nous exposerons en détails plus loin.

Il faut noter qu'il y a un grand intérêt à faire ces tests sur un seul et même individu, car les différences inter-individuelles peuvent être plus importantes que les différences tumeur-hôte.

Les cas positifs se sont révélés être des cas favorables dans la proportion de 9/15. Presque tous les cas défavorables 30/33 ayant été négatifs. Ces auteurs se demandent si, dans les cas favorables la réaction de défense est plus forte ou si les anticorps sont alors neutralisés moins vite que chez les autre malades. La question est aussi de savoir si "ces anticorps sont éffectivement neutralisant à l'égard du cancer"

"La vérification de cette hypothèse soutiendrait les observations cliniques selon lesquelles la virulence de la tu-

-meur serait de moindre importance que la résistance de l'hôte."

On peut rapprocher de ces travaux ceux d'un auteur japonais Motoki, qui en 1958 a étudié par la réaction de déviation du complément, des érythrocytes sensibilisés par des extraits tissulaires polysaccharidiques. Il a trouvé des différences entre les sujets cancéreux et non cancéreux.
Notons qu'ici aussi les érythrocytes sensibilisés ont été mis en contact avec le sérum du malade même dont provenait la tumeur.

sur 136 cancers	111	positifs au 1/8 et plus.
	9	" 1/4
	16	négatifs.
sur 318 malades	23	positifs au 1/8
non cancéreux	I[illegible]	" 1/4
	280	négatifs.
sur 119 sujets	0	positif.
en bonne santé	119	négatifs.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Graham.

Le problème de la défense de l'organisme a été repris par les mêmes R. et J. Graham dans des travaux ultérieurs en 1958.

Ils ont immunisé de jeunes femelles vierges de souris C3H par des extraits de tumeurs mammaires de cette souche. (extraits injectés en même temps qu'une préparation de Freund.)
Les témoins ont été injectés avec du Freund seul

Ils ont observé chez les 80 souris injectées un retard d'apparition des tumeurs par rapport aux 80 témoins.

Ils ont ainsi trouvé :
une incidence tumorale de 2,5 % chez les souris injectées
une incidence tumorale de 10 % chez les témoins "Freund"
l'incidence tumorale habituelle de cette race, pour les souris femelles vierges étant de 68 % .

Cependant quand la tumeur spontanée est déjà apparue, l'injection n'a plus aucune action.

L'écart trouvé est statistiquement significatif.
Les auteurs n'ont pas précisé si les animaux employés sont ou non dépourvus du facteur lait. Ils ont comparé des incidences d'apparition de tumeurs sur une même souche traités ou non traitée.

Pollard 1953,1955,semble arriver à la conclusion que lorsqu'une tumeur se développe c'est que la capacité de l'organisme de produire des anticorps est soit dépassée, soit inhibée. En effet, il a cultivé dans le même tube un fragment de la rate d'une souris traitée par le même cancérigène et un fragment de tumeur

Si la souris n'a pas encore développé de tumeur quand le fragment de rate est prélevé, sa rate inhibe la croissance du fragment tumoral, par un facteur qui semble être un anticorps.

Si la souris a déjà développé une tumeur à la suite du traitement par ce cancérigène, sa rate n'inhibe plus la croissance du fragment de tumeur in vitro.

Ainsi l'apparition d'une tumeur induite serait contemporaine d'une insuffisance de production des anticorps, tandis qu'une vaccination pourrait retarder l'apparition de certaines tumeurs chez la souris.

Ces résultats qui paraissent séduisants demandent évidement à être vérifiés dans d'autres cas.

Par ailleurs nombre d'observations cliniques peuvent aller dans le même sens. Mais ici aussi il faut être très prudent pour leur interprétation.

Il faut d'abord faire une différence entre la cancérisation de la cellule, qui aboutit à un certain type pathologique cellulaire caractérisé par une perte d'efficacité des mécanismes de régulation normaux de l'organisme sur ces cellules d'une part, et la possibilité pour ces cellules pathologiques de se développer, de se reproduire, et de former en quelque sorte la colonie que sera la tumeur constituée, d'autre part.

Il faut ensuite préciser que si les faits cliniques cités peuvent plaider en faveur d'une défense de type immunologique, ceci n'est qu'une des interprétations possibles. Ils pourraient être dus à des mécanismes de défense d'autre nature.

Parmis ces faits d'observation clinique citons :

1. L'évolution du cancer par poussées et l'apparition d'une tumeur, d'une rechute tardive, ou de métastases lors d'une défaillance de l'état général provoquée par une autre cause, (infection, surmenage, fatigue...) Quand une rechute survient après 20 ans, on est plus tenté de l'attribuer à une défaillance de l'état général qu'à une recrudescence d'activité de l'agent causal éventuel.

2. Les métastases ne se développent pas au hasard, mais ont des localisations d'élection, différentes pour les différents types de cancer. Ceci souligne l'importance du milieu et des différences de composition des tissus pour le développement des cellules cancéreuses.

3. La persistance dans l'organisme après intervention suivie de succès à longue échéance, de quelques cellules cancéreuses, ainsi que : la présence reconnue, entre

autres par Franks, lors d'examens systématiques post mortem, dans la prostate ou dans l'utérus de vieillards de foyers néoplasiques, sans qu'aucun signe clinique n'en ait jamais fait soupçonner l'existence, font penser que les cellules malignes peuvent vivre dans l'organisme et ne se manifester par aucun signe pathologique. Cependant la latence clinique peut être due à des causes variées.

4. L'existence qui semble établie de rares guérisons de cancers vérifiés, spontanement ou après un simple traitement de l'état général (Witten et Zak 1952, Tilden Eversen et Warren 1956.)montre aussi l'existence d'une défense.

5. Regressions ou même guérisons à la suite d'infections aigues (érysipèle, choléra, fièvre thyphoide, etc...) rapportées dans la littérature (Rohdenburg 1918,Dunphy 1953, Hirth 1952.). Mais certains ont pensé que c'est le microbe en cause qui émettrait des substances toxiques pour les cellules malignes. Une défense de l'organisme ne serait pas obligatoirement à invoquer ici.

6. La dissémination cancéreuse qui a lieu après une irradiation trop forte serait due à des lésions du système réticulo-endothélial, entrainant une dépression des mécanismes de défense. De même la régression tumorale après des doses thérapeutiques de radiations ionisantes proviendrait en partie d'une stimulation du dit système réticuloendothélial. L'action directe de destruction des cellules malignes étant évidement prédominante.

On voit que si ces observations peuvent être un argument en faveur de l'existence d'une défense de l'organisme contre le cancer, elles ne peuvent en aucun cas indiquer la nature de cette défense.

D'autre part les couples antigène-anticorps mis en évidence expérimentalement ne sont pas obligatoirement le support de cette défense. Ils peuvent en être seulement le témoin, ils peuvent lui être totalement étrangers.

Notons cependant qu'un autre type de réaction immunologique a été montré par Green en 1957 dans ses travaux sur l'anémie hémolytique des cancéreux. Cette anémie est due, selon lui à l'élaboration par les cellules malignes d'anticorps lysant les globules rouges du porteur.

S'il existe de tels mécanismes de production d'anticorps de la cellule maligne contre les cellules de l'hôte, on pourrait se demander dans quelle mesure des mécanismes de même nature, c'est à dire d'immunisation contre la tumeur ne pourraient pas intervenir dans le sens de la réaction de l'hôte à la tumeur, bien qu'ils puissent avoir une importance relative très différente dans un sens et dans l'autre.

Ceci n'est bien sûr qu'une considération hypothétique qu'il faudrait confirmer ou infirmer expérimentalement.

-:-:-:-:-:-:-

A la suite de ces faits expérimentaux d'une part et des observations cliniques d'autre part, qui évoquent une défense de l'hôte contre son cancer, ou pour le moins l'existence d'une réaction de type immunitaire sans préjuger de son efficacité éventuelle; nous avons pensé qu'il serait intéressant de vérifier sur des cancers différents, le travail de J. et R. Graham, en utilisant la réaction d'hemaglutination passive, méthode plus sensible

que la réaction de déviation du complément et mieux adaptée à la recherche des antigènes tissulaires.

On sait que l'antigène des tumeurs filtrables a la propriété d'être adsorbé sur les globules rouges lavés (Zilber 1958.). Nous avons voulu voir si les antigènes des tumeurs spontanées humaines possedaient la même propriété.

Voyons rapidement l'historique de cette technique :

En 1930, Dujarric de la Riviere découvre le pouvoir adsorbant des hématies pour certains antigènes, la toxine diphtérique en particulier. Puis en 1948, Middlebook et Dubos fixent sur des hématies des antigènes bactériens.

Par ailleurs les travaux de Mac Clelland en 1941, et de Hirst en 1942 montrent que des virus peuvent être adsorbés sur des hématies. Salk en 1944, mat en contact des globules rouges lavés avec du liquide allantoique infecté par le virus de l'influenza. Il conclut que c'est le virus lui-même qui est adsorbé sur les globules rouges.

En 1946 Burnett constate que des globules rouges mis en contact avec le virus de la maladie de Newcastle, deviennent agglutinables par des sérums de sujets atteints de mononucléose infectieuse. Il avait déjà remarqué en 1942 qu'un sérum, humain ou non, peut agglutiner des globules rouges traités par un virus.

En 1956 Calaresu, Spurier, Stever et Schwartz, étudiant les modifications des hématies dans la leucémie lymphoide humaine et dans une leucémie de la souris, sont amenés à penser que dans l'un et l'autre cas, des anticorps bivallents se fixent électivement sur les glubules rouges circulant in vivo . Ils pensent que ces anticorps pourraient être de nature virale, étant donné la similitude étroite entre les réactions observées avec les leucémies humaines et murines d'une part et les réactions observées

avec des globules rouges traités par la souche de virus N.D.V.8. (maladie infectieuse de Newcastle du poulet.), d'autre part. Ils croient à l'adsorption possible du virus sur les G.R.circulants

En 1947 Bittner a constaté que le virus du cancer mammaire de la souris peut être adsorbé sur les hématies de souris. Il a constaté de plus que dans le sang des souris cancéreuses, le virus est plus concentré sur les hématies que dans le sérum.

Un peu différents sont les travaux de Boyden en 1950 qui a montré que les hématies adsorbent certaines substances d'une solution de malléine et réagissent ensuite avec un sérum anti-malléine .Il a noté la grande sensibilité de la réaction.

On retrouve cette notion de pouvoir adsorbant des hématies in vivo et in vitro dans les conclusione de Schwartzman et aussi de Moolten et Clark en 1952.

On la retrouve aussi dans les travaux de Zilber,1958, qui a utilisé des globules rouges lavées pour la recherche d'anticorps dans diverses leucémies et tumeurs animales et humaines.

Il semble donc bien établi que les globules rouges natifs adsorbent les antigènes polysaccharidiques et protéino-lipidiques ainsi que les virus.

Mais au sujet des protéines pures, les opinions sont partagées. Des chercheurs tels que Grabar, Antoine et Ducrot pensent que l'adsorption des protéines nécessite un traitement préalable des globules rouges soit par un enzyme soit par le tanin.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

. TRAVAUX PERSONNELS .

Ainsi à l'aide de cette technique d'hemagglutination passive, nous nous sommes adressé à des cancers du sein, cancers les plus fréquents dans notre Institut, ainsi qu'à un cancer du rein et à un cancer du col de l'utérus.

Nous avons utilisé comme antigènes des extraits tumoraux préparés selon la technique de Graham.

Les sérums ont été prélevés chez les malades le jour de l'intervention et 8 jours après.

La réaction d'hémagglutination a été faite pour chaque cas dans un délai au plus égal à un mois après le prélevement de la tumeur.

Nous allons exposer ici la technique de préparation des antigènes, puis la technique de la réaction d'hémagglutination passive utilisées.

Nous exposerons ensuite les résultats trouvés. Puis nous essayerons d'envisager quelle signification on peut leur donner.

-:-:-:-:-:-:-

TECHNIQUE DE PREPARATION DES ANTIGENES

On prépare des extraits de la tumeur fraiche par broyat en présence d'eau distillée ou de sérum physiologique (0, I4 mol). On sépare ensuite les matériaux insolubles par centrifugation, le surnageant filtré est l'antigène. Il contient divers constituants hydrosolubles du cytoplasme et de noyau (Aqueous soluble fraction)

J. et R. Graham pensent que l'antigène lui-même est une protéine ainsi une idée de la richesse de l'extrait obtenu ci-dessus peut être donnée par le dosage de l'azote.

Nous avons proposé comme ces auteurs le conseillent, différentes fractions antigéniques pour éviter une trop grande dilution.

La technique est la suivante :

La tumeur enlevée chirurgicalement est découpée en fragments aussi petits que possible.

Notons que tout ce qui entre en contact avec le tissu tumoral doit être stérile et que les manipulations doivent être faites si possible à 5° C. pour réduire l'autolyse.

Les fragments sont additionnés d'environ cinq fois leur poids de solution saline (0, I4 mol.) de Ph = 5,8 puis homogénéisés au microbroyeur de Durcl et Sausse réfrigéré (à I8.000 t/mn) pendant I5 minutes.

Le broyat est filtré sur deux épaisseurs de gaze et laissé à 4° C. pendant 1 heure à 1 heure trente.

Les grosses particules restées sur la gaze sont reprises et broyées à la main avec du sable dans un mortier réfrigéré avec le même volume que précédemment d'eau distillée à Ph = 7,2. Ce broyat est ensuite centrifugé à 2.000 g. pendant 5 mn à 4° C.

Le surnageant est As F1 (Aqueous soluble fraction 1).

Le culot est lavé avec le même volume d'eau distillée à Ph = 7,2 et centrifugé de même. Le surnageant sera As F2.

L'homogénat du 1er broyat dans le sérum physiologique est centrifugé dans les mêmes conditions. Le surnageant sera As F3.

Le culot broyé I/2 heure avec du sable stérile et de l'eau distillée à Ph = 7,2 dans un mortier réfrigéré puis centrifugé donnera pour surnageant : As F4.

Les quatre antigènes sont filtrés sur quatre épaisseurs de gaze stérile puis mis en ampoules scellées et conservés à -40° C. Une culture sur bouillon est faite ainsi qu'un dosage d'azote par la microméthode de Khendahl.

Nous n'avons pas utilisé les fractions contenant moins de I % de protéines qui, selon certains, sont trop pauvres, ce qui nous a amené à n'utiliser pratiquement que As F3 et As F1 (les plus riches).

Les antigènes sont décongelés juste avant l'utilisation et on évite les congélations et décongélations successives qui réduisent leur solubilité et risquent de modifier les résultats.

Les deux sérums du malade sont testés simultanément. Ils sont eux aussi conservés à - 40° C.

HEMAGGLUTINATION PASSIVE.

Cette réaction présente un grand intérêt pour la mise en évidence des antigènes non figurés.

On sait que dans certaines conditions, des hématies peuvent

absorber certaines substances et devenir agglutinables par des antisérums à ces substances.

Les hématies jouent ici le rôle de supports passifs.

Si les hématies ainsi "sensibilisées" sont mises en présence d'un sérum contenant l'anticorps correspondant à l'antigène absorbé à leur surface, un réseau se formera et l'agglutination aura lieu.

Notons que ce type de réaction ne peut pas mettre en évidence les anticorps monovalents et que la présence de ce type d'anticorps peut même masquer certaines réactions qui en leur absence se montreraient positives.

TECHNIQUE -

Nous utilisons les globules rouges de lapins à l'état frais. Le sang prélevé par ponction intra-cardiaque est recueilli dans la solution suivante à raison de 1,2 vol. pour 1 vol. de sang.

(glucose.....20,5 g.
(citrate de Na..... 8 g.
(Cl Na..... 4,2 g.
(eau distillée qsq 1.000 g.

le ph de la solution est amené à 6,1 par une solution diluée d'acide citrique, ou exceptionnellement de soude.

La solution est stérilisée, le pH est vérifié.

Le sang peut être gardé de 6 à 8 jours à 4° C. après ce délai, il vaut mieux employer de nouveaux globules rouges car une hémolyse partielle risque de se produire.

On prélève dans chaque cas la quantité voulue de cette suspension, on centrifuge à I700 t/m environ, le culot globulaire est lavé 2 fois dans une solution saline à pH = 6,7.

Nous testons ensuite la tolérance des globules rouges à l'antigène en les mettant en présence de solutions antigéniques à des concentrations différentes dans des tubes à hémolyse. On renverse ensuite le contenu des tubes, (après une heure de contact à la température du laboratoire), dans des godets formés sur une plaque de faïence, par de la paraffine coulée en forme de cercles de 2 cm2 de surface environ.
Cette technique a l'avantage de permettre une lecture plus facile et aussi d'obtenir des photographies plus nettes.

Si on observe ni agglutination ni hémolyse dans ces conditions, la concentration de l'antigène sera tolérée par les globules rouges au cours de la sensibilisation.

Nous avons utilisé en général une solution d'antigène contenant 1 à I,5 / I000 de protéines.

Les globules rouges sont sensibilisés par mise en contact pendant une nuit à 4° C, avec l'antigène.

Le lendemain matin ils sont lavés dans une solution saline à pH = 6,7, puis remis en suspension dans le sérum à 2,5%.

Les sérums sont décomplétés par chauffage à 56° pendant 30 mn., les agglutinines anti lapin susceptibles d'exister dans le sérum sont éliminées par mise en contact pendant 30 mn. à la température du laboratoire du sérum dilué au I/8 et d'un volume de globules rouges égal au I/I0 du sérum dilué.
Le sérum ainsi épuisé est débarassé des hématies par centrifugation.

La réaction est réalisée dans des tubes à hémolyse contenant 0,2 ml. de dilutions croissantes du sérum dans une solution saline de pH = 6, 7 (ClNa 0,14 M.)

On emploie les dilutions suivantes

I/8, I/I6, I/32, I/64, I/I28, I/256.

On ajoute à chaque tube 0,1 ml. de suspension de globules rouges à 2,5 %.

Afin d'éliminer toute réaction positive non spécifique, nous préparons simultanément les témoins suivants présentant toutes les possibilités de combinaisons des composants de la réaction.

- sérum épuisé du malade - avec G.R. non sensibilisés
- " " d'un témoin (- avec G.R. " "
  humain non cancéreux (
  isogroupe. (- avec G.R. sensibilisés
  mêmes dilutions (
- solution saline (- avec G.R. non sensibilisés
  (0,14 M. ClNa) (- avec G.R. sensibilisés

Les cinq séries ci-dessus étant négatives.

- sérum du malade non épuisé (-avec G.R. non sensibilisés
  (- avec G.R. sensibilisés
- sérum témoin isogroupe non épuisé (- avec G.R. non sensibilisés
  (- avec G.R. sensibilisés

Ces derniers témoins sont le plus souvent positifs par suite de la présence d'anticorps anti-lapin.

- LECTURE DE LA REACTION -

Les tubes sont laissés en repos pendant 4 heures à la température du laboratoire. Puis on les agite devant une source lumineuse.

- Si le liquide est homogène, la réaction est négative
- Si l'agitation fait apparaitre des aggrégats de globules rouges, la réaction est positive.
  Elle est évaluée (+), (++) ou (+++)
  selon le volume des aggrégats.

Notons que la lecture se fait à la première agitation. Lors d'agitations ultérieures, les aggrégats peuvent diminuer de volume et même parfois disparaitre.

Le schéma suivant résume la disposition des tubes

		REACTION	TEMOINS	RESULTATS
REACTION		G.R.sensibilisés	G.R.non sensibilisés	
	I°sérum épuisé	● ● ● 0 0 0 (I/8 … I/256)	0 0 0 0 0 0	anticorps
	2°sérum épuisé	● ● ● ● ● 0	0 0 0 0 0 0	cherchés
TEMOINS	témoin épuisé	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	
	sérums non épuisés I/8	● ● ●	0 0 0	anticorps inter--spécifiques
	solution saline ClNa 0,I4 M.	0	0	

On aurait par exemple ici des taux d'agglutination de I/32 et de I/I28.

cas (+)
cas (-)
N° Dossier
N
Age
Durée de la surveillance en mois
I5
I4
I3
I2
II
I0
9
8
7
6
5
4
3
2
1
57.5206
57.5739
57.5834
57.3998
58.2043
58.I843 C.du Rein
58.22I7
57.5806
57.4926
57.5544
575498
582627
58393
573948 Col. utérus
32861
58159
581674
582882
581578
581510
582800
+ + x + - + - + + + - x - + x + - + -
58 49 42 64 44 45 46 48 7I 30 53 23 40 36 62 77 81 52 66 69 45
favorable
douteux plutot favora
douteux plutot défav
défavorable

	Diagnostic	Type histologique	Stade	Métastases ganglionnaires	Age	Hémagglutination passive sérum A AsF3	Hémagglutination passive sérum A AsFI	Hémagglutination passive sérum B AsF3	Hémagglutination passive sérum B AsFI	Evolution clinique
57.5206	Cancer du sein	Epi micro acineux	II	+	58	I/256	•	I/I28	•	Après I4 mois : R.A.S.
57.5739	"	" tubulo acineux	II	+	49	•	I/I28	•	I/I28	" I3 " : "
57.4926	"	" sclérogène	II	+	7I	•	•	•	•	" I2 " : "
57.5544	"	" trabéculaire	II	+	30	•	•	•	•	" I2 " : "
58.393	"	" glandulaire micro et pseudo acineux	II	+	40	•	•	•	•	" 9 " : " (castrée depuis 8 mois)
57.5834	"	" acineux sclérogène	III	•	42	I/8	•	•	•	" I2 " : un nodule apparu sur la cicatrice. Tt. interrompu par la malade
57.3998	"	" canalaire à croissance rapide	II	+	64	I/8	•	I/I6	•	" 11 " : R.A.S.
57.5498	"	" sclérogène	II	-	53	•	•	•	•	" I2 " : a présenté des crises épileptiques, mais depuis sept. 58 : R.A.S.
57.5806	"	" tubuleux	II	+	48	•	•	•	•	" I3 " : R.A.S. (cast. depuis 9 mois)
58.I843	Cancer du rein	" à cellules claires	II	+	45	•	I/I6	•	I/8	" 8 " : R.A.S.
58.2043	Cancer du sein	" alvéolaire infiltrant	II	-	44	I/I28	•	•	I/256	" 11 " : mammographie : hyperplasie bilatérale glandulaire non suspecte. donc : R.A.S.
58.I674	"	" canalaire	II	•	8I	•	•	•	•	" 8 " : 2 mois après, récidive locale, actuellement Tt. par oestrogènes
58.2800	"	" canalaire	II	-	45	•	•	•	•	" 7 " : R.A.S.
58.2882	"	" infiltrant	II	+	52	•	•	•	•	" 8 " : mammographie : opacités glandulaires denses, sein restant
58.2627	"	" polymorphe très diffus	II	•	23	•	•	•	•	" 11 " : persistance infiltration sous cicatricielle de signification indécise. Pas d'adénopathies.
57.3948	Cancer col utérus	" spino-cellulaire	III	+	36	•	•	•	•	" 9 " : R.A.S.
58.I5I0	Cancer du sein	" cellulaire diffus	II	+	69	•	•	•	•	" 7 " : R.A.S.
32.86I	"	" canalaire	IV	•	62	•	•	•	•	" 9 " : mamm. aspect oedémateux diffus et opacités.
58.I59	"	" intra tubuleux adéno carcinome	II	+	77	•	•	•	•	" 9 " : masse iliaque droite douloureuse, peut-être masse gan- à revoir. -glionnaire extra colique -
58.I578	"	" colloïde très invasif	II	-	66	•	•	•	•	" 8 " : R.A.S.
58.22I7	"	" polymorphe alvéolaire	II	-	46	•	•	•	•	" 7 " : R.A.S.

. EXPOSE DES RESULTATS .

Les sérums de 21 malades ont été testés.
Ces malades n'ayant reçu de traitement ni par les rayons X, ni par les corps radioactifs avant l'intervention. Ceci pour éliminer toute modification cellulaire qui pourrait en résulter.

dont : 19 cancers du sein
1 cancer du rein
1 cancer du col de l'utérus.

Un premier sérum, prélevé le jour de l'intervention chirurgicale et un autre prélevé 8 jours après, ont été mis en présence d'hématies sensibilisées par des extraits préparés selon la methode de Graham, à partir de tissus frais de leur propre tumeur.

On trouve dans 7 cas c'est à dire dans 1/3 des cas, une réaction positive pour : 6 cancers du sein
1 cancer du rein.
et ceci :

5 fois avec la fraction AsF3 (extraction par une solution saline)
2 fois avec la fraction AsF1 (extraction avec de l'eau distillée)

Le taux d'anticorps trouvé est variable. Ainsi :
- dans 3 cas (3 cancers du sein) le taux est plus élevé dans le deuxième sérum.
- dans 1 cas le taux est le même pour les 2 sérums.
- dans 1 cas (le cancer du rein) taux plus élevé dans le 1°sérum.
-enfin dans deux cas, un seul sérum a pu être testé.

Aucun caractère n'a pu être mis en rapport avec ces résultats.

On avait cru voir au début un parallélisme entre la présence d'anticorps et l'envahissement ganglionnaire, mais les cas suivants ne l'ont pas confirmé.

En définitive, parmis les 19 cancers du sein :

- 11 présentaient des métastases ganglionnaires
  parmis eux : 4 positifs.
- 5 ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire
  dont : 2 positifs.
- 3 n'ont pas eu d'examen des ganglions
  - dont 2 mammectomies partielles
    l'une chez une femme de 81 ans (581674)
    l'autre chez une jeune femme de 23 ans (582627)
  - et le cas 575834 dont l'épaule était complètement bloquée à la suite d'une polyarthrite chronique évolutive.

  Ces ganglions n'étaient pas cliniquement perceptibles parmis ces cas : 1 positif.

Si on groupe les deux dernières catégories : pas d'envahissement ganglionnaire et pas d'adénopathies perceptibles, on note :

- sur 11 cas avec envahissement ganglionnaire
  4 positifs.
- sur 8 cas sans envahissement reconnu
  3 positifs.

Etant donné les petits nombres en cause, aucune conclusion ne peut être tirée. Ces nombres étant donnés seulement à titre indicatif.

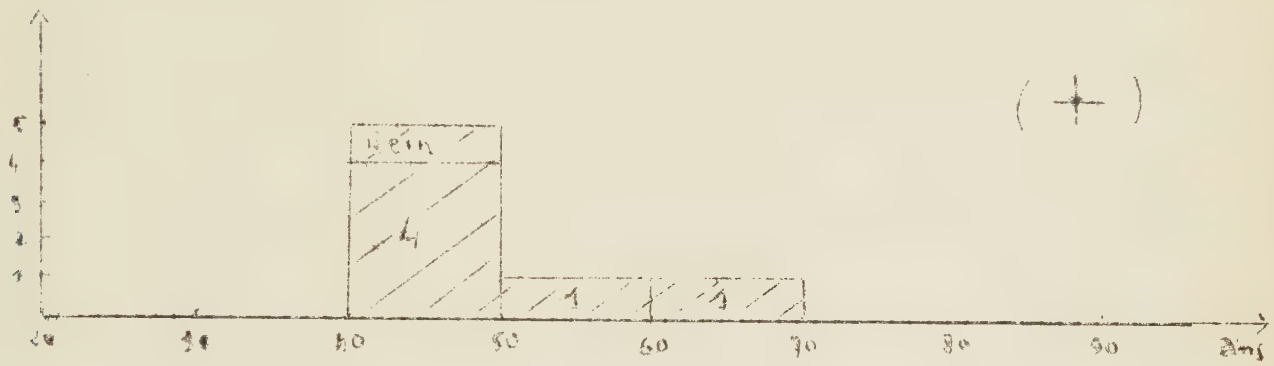
A la suite de l'examen des dossiers des malades, il n'a pas été possible de mettre en évidence un rapport entre les résultats positifs et un type particulier de cancer, soit symptomatique, soit évolutif, soit histologique.

Donnons encore à titre indicatif, l'age des malades positifs et négatifs.

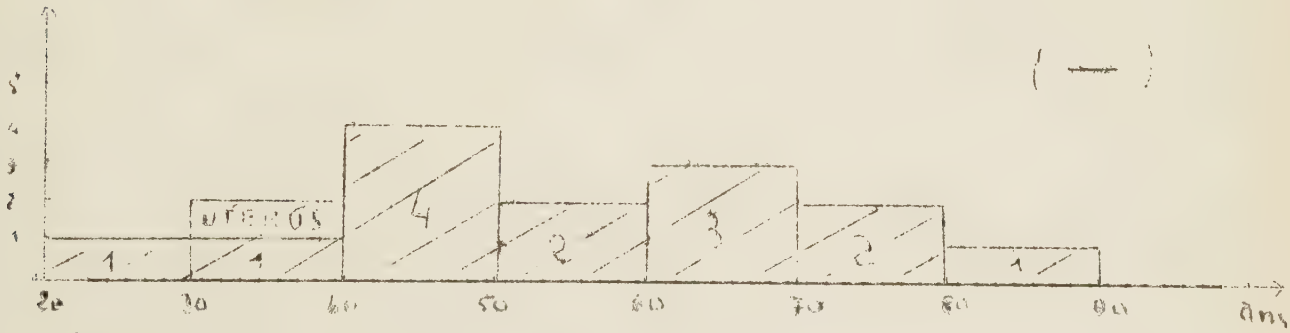
L'age des maldes "positifs" s'échelonne entre 42 et 64 ans, se répatissant ainsi :

42, 44, 46, 49, 58, 64. pour les cancers du sein.
45 pour le cancer du rein.

Le graphique ci dessous résume ces données.



L'age des malades "négatifs" donne une courbe plus étalée, on a en effet les ages suivants :
23, 30, 40, 45, 46, 48, 52, 53, 62, 66, 69, 71, 77, 81.
pour les cancers du sein.
36 ans pour le cancer du col de l'utérus.



Les graphiques ont des formes différentes cependant le nombre de cas est trop restreint pour povoir conclure.

R. et J. Graham ont vu un rapport entre les réactions positives et un pronostic favorable. Ici, avec le faible recul dont nous pouvons disposer,(entre 14 et 8 mois)nous ne pouvons encore nous prononcer.

Le tableau suivant résume l'évolution des différents cas éxaminés.

	NOMBRE DE CAS	EVOLUTION		
		survie sans signes défavorables.	cas douteux	cas défavorables.
cas (+)	7	6	0	1
cas (-)	14	8	5	1

Les malades sont régulièrement suivis à l'Institut Gustave Roussy. Nous avons classé les cas en trois catégories :

1°- FAVORABLES: Les malades ne présentant actuellement aucun signe de récidive ou de métastase, et dont l'état général est satisfaisant.

2°- DEFAVORABLES : Les malades qui ont présenté lors du dernier examen des signes de récidive ou de métastase.

3°- DOUTEUX : Les malades que l'on ne peut classer avec certitude ni dans la première ni dans la deuxième catégorie.

Parmis les cas positifs :

.. le cas défavorables concerne une femme (575834) sortie de son plein gré, avant la fin de la radiothérapie, et qui présente une récidive locale probable apparue au bout de dix mois.

Parmis les cas négatifs.:

- on note un cas défavorable : malade opérée d'une récidive d'un cancer mammaire,(581674), la tumeur primitive ayant été opérée en 1942, et qui 5 mois après l'intervention a présenté une nouvelle récidive au niveau de la cicatrice, et sur laquelle on est intervenu. Elle a actuellement un traitement palliatif par les oestrogènes.

- 5 cas douteux se répartissent comme suit :

- 2 sembleraient devoir être classés dans la première catégorie. Ce sont des cancers du sein.

-Une malade (575498) qui avait présenté des crises épileptiques devant lesquelles on avait craint une métastase cérébrale; un examen neurologique pratiqué s'est avéré négatif et depuis septembre 1958, cette malade n'a plus présenté aucun trouble.

- l'autre cas (58159) est une malade qui s'est plainte de douleurs au niveau de la fosse iliaque droite; on y sent une masse difficilement accéssible,, des clichés ont été faits, Il s'agirait peut-être d'une masse ganglionnaire extra colique. La malade est suivie.

- 3 autres cas douteux sont également des cancers du sein :

- une malade dont la mammographie a montré un mois après l'intervention, un aspect oédémateux diffus et une opacité tumorale sous jacente du coté droit (coté opéré, partiellement d'ailleurs) cette lésion semble maligne, cependant deux mois après cet examen l'état clinique est normal(Cas 32861) .

- une autre (582627) présente à la partie moyenne de la cicatrice un petit nodule de la taille d'un petit pois qui existe depuis longtemps sans modification(plus de 4 mois). De plus 10 mois après l'intervention, on note la persistance d'une infiltration sous-cicatricielle de signification indécise. Rien dans le creux axillaire L'ensemble des 2 seins est souple. Pas de signes fonctionnels.

Cette malade a subi par ailleurs l'ablation d'un neurinome axillaire en décembre 1958.

- Le dernier cas douteux enfin (58.2882), concerne une malade chez laquelle on a constaté l'apparition d'un nodule de l'autre sein, nodule dur, mobile, de 2 à 3 cm. On demande des mammographies et un examen histologique. Ce dernier ne montre pas d'éléments épithéliomateux, mais la mammographie pratiquée ne peut conclure car il existe des opacités glandulaires très denses.

Pour conclure sur ces cas, il semble nécessaire d'en suivre l'évolution ultérieure.

Nous n'avons pas détaillé l'histoire des cas ne présentant jusqu'ici aucun signe anormal. Il est évident que des signes de récidive ou de métastase peuvent fort bien apparaître chez eux. Nous ne disposons en effet que d'un recul de quatorze mois seulement pour les premiers cas et de sept mois pour les derniers.

Cet essai de classification n'a donc rien de définitif. De plus la marge d'incertitude due au faible recul est telle qu'on ne peut se prononcer quant à une éventuelle valeur pronostique de ce test. Les petits nombres ne permettent par ailleurs, aucune interprétation statistiquement valable.

Un autre problème essentiel qui se pose est de connaître la nature des antigènes mis en évidence. Sur ce point très important, nous n'avons encore que peu d'éléments. Des recherches ultérieures seraient nécessaires, fractionnements des extraits utilisés comme antigènes, études chimiques et immunologiques des différentes fractions isolées, afin de localiser la fraction active.

On sait que ces extraits contiennent les corps solubles dans l'eau c'est-à-dire les protéïnes, nucléoprotéïnes, des polysaccharides, des enzymes hydrosolubles, ainsi que certains produits

dérivant de leur dégradation.

Nous manquons de précisions à leur sujet. Nous pouvons penser qu'il s'agit d'antigènes non figurés, reliés entre eux par un réseau d'anticorps polyvalents (puisque l'hémagglutination se produit).

Ceci nous amène au problème de l'évaluation du taux d'antigènes par le dosage d'azote. En principe cette méthode n'est valable que si l'antigène est protéïque. Et encore faut-il introduire une restriction : il existe dans les cellules des composés protéiques et azotés non antigéniques, cependant on admet généralement que ce dosage donne une valeur grossièrement proporti à celle à la quantité d'antigènes présents. Dans le cas où les antigènes ne sont pas de nature protéïque, on peut penser que le taux d'azote donne au moins une idée de la concentration en matière organique et que la concentration en antigène varie dans le même sens.

Cette interprétation est évidemment sujette à des erreurs d'autant que l'azote peut provenir non seulement de constituants non spécifiques de la cellule maligne (comme nous l'avons vu) mais aussi des tissus environnants ou même de constituants non cellulaires.

On peut se demander aussi si l'antigène lui-même provient bien des cellules cancéreuses.

Il pourrait provenir encore, bien que cela semble peu problable, d'une infection intercurrente de ces malades.

Il pourrait également être un produit de la dégradation ou de la nécrose des cellules tumorales.

Cependant, nous avons d'une part, testé la stérilité des préparations antigéniques employées et d'autre part, nous avons utilisé pour la préparation des extraits tissulaires des fragments des tumeurs prélevées à la périphérie de la tumeur, là où les cellules sont jeunes et où il n'y a pas de lyse cellulaire.

L'état des tissus a été vérifié histologiquement.

Si nous envisageons la signification que peut prendre la présence de ces anticorps, elle est totalement différente selon qu'ils sont provoqués par l'existence

I° - d'une substance normale dénaturée et rendue antigénique par un processus pathologique à un stade donné de la croissance tumorale.

2° - d'une protéine spécifique analogue à celle qu'a décrit Zilber par le procédé du choc anaphylactique après désensibilisation.

3° - d'un antigène lié à un virus, ou d'un virus lui-même et on peut se demander à ce propos dans quelle mesure un virus dans sa forme masquée pourrait être absorbé sur les globules rouges employés.

Ces différents facteurs pouvant être diversement combinés.

Les anticorps trouvés ont aussi une signification différente selon :

I° - qu'ils sont le support d'une réaction de défense de l'organisme.

2° - qu'ils en sont seulement le témoin.

3° - qu'ils en sont indépendants.

Nous n'avons pas testé de tissu de sein normal, mais on peut penser que comme le test porte sur un seul individu, un extrait quelconque de ses tissus normaux ne réagit pas avec son sérum.

Nous nous proposons cependant de faire ces tests ultérieurement.

Nous n'avons pas encore testé de tumeurs bénignes, test qui serait sans doute utile et que nous pensons faire aussi.

Nous pensions à une étude du taux d'agglutination au cours de l'évolution de la maladie et des rechûtes ou métastases éventuelles, mais les difficultés de conservation des antigènes nous en ont jusqu'ici empêché.

Il ressort cependant de ces expériences qu'il existe dans le sérum de certains sujets porteurs d'un cancer, des anticorps réagissant avec des extraits de leur propre tumeur. Le seul fait d'avoir trouvé de tels anticorps présente un intérêt certain. Ils sont la preuve de l'existence de mécanismes immunologiques dans la réaction d'un organisme à une tumeur maligne, ce qui permet des espoirs tant au point de vue d'une meilleure compréhension des relations entre la tumeur et l'organisme qu'au point de vue d'une thérapeutique éventuellement basée sur l'immunologie, s'il était confirmé que la production d'anticorps signe l'existence d'une défense de l'organisme (Graham - 1958).

Quoiqu'il en soit, on peut conclure que les structures antigéniques de la cellule normale et de la cellule cancéreuse ne sont pas identiques.

Des changements antigéniques complexes se produisent dans la cellule cancéreuse. Ils commencent sans doute à un stade très précoce de la cancérisation.

On peut avec Zilber émettre l'hypothèse que ces changements de structure antigénique rendent la cellule indépendante des systèmes de régulation de l'organisme, idée appuyée expérimentalement par Alov en 1955. Dans ses expériences, la thyroïdine

qui stimule la mitose des cellules normales et la cortisone qui l'inhibe n'ont pas modifié, à doses égales, l'activité mitotique des cellules malignes.

Ces changements commencent problablement avant le début de la croissance tumorale. "Il semble légitime de penser que ces changements de structure antigénique privent la cellule du contrôle des systèmes régulateurs de croissance de l'organisme, facilitant ainsi une reproduction rapide qui détermine la formation d'une tumeur".

A ceux qui pensent que de tels changements ont une probabilité d'apparition très faible, on peut répondre encore avec Zilber, que :

"Les facteurs de croissance et de reproduction cellulaire sont apparus au cours de l'évolution et il n'est que naturel qu'ils soient bien adaptés aux cellules de structure antigénique normale. Lorsque cette structure est altérée et que sont formées dans la cellule, des protéines différentes en propriétés antigéniques des cellules normales, cette corrélation est modifiée et les facteurs de régulation deviennent inadéquats pour contrôler la croissance et la propagation de cellules avec des protéines modifiées."

Ces considérations sont entièrement hypothétiques mais elles indiquent la possibilité de pénétrer par cette voie, le problème de la pathogénie de la cancérisation et de la croissance de la tumeur maligne.

EN RESUME :

Nous avons mis en évidence la présence dans le sérum de certains cancéreux, d'anticorps réagissant avec des extraits de leur propre tumeur. Ceci apporte une confirmation aux travaux de J. et R. Graham, avec une méthode différente et sur d'autres types de tumeurs.

Quelles que soient la nature et la signification exacte de ces anticorps, le seul fait de les avoir mis en évidence présente un intérêt certain.

Ils sont le témoin de l'existence de mécanismes immunologiques dans la réaction d'un individu à une tumeur maligne.

Des études ultérieures permettront de préciser leurs propriétés en particulier s'ils sont spécifiques et dans quelle mesure ils seraient liés à une défense de l'organisme comme les travaux de Graham semblent le montrer.

TRAVAIL DE l'INSTITUT G.ROUSSY - VILLEJUIF.

Centre clinique et thérapeutique

DIRECTEUR : M. LE PROFESSEUR AGREGE P.F. DENOIX

CONTRIBUTION A L'ETUDE IMMUNOLOGIQUE DU CANCER

MISE EN EVIDENCE CHEZ CERTAINS SUJETS PORTEURS D'UN CANCER D'AUTO-ANTICORPS A LEUR PROPRE TUMEUR.

-:-:-:-:-:-:-

Vu & Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH.

Le Doyen de la Faculté de Médecine

L. BINET

Le Président de la Thèse

H. REDON

- B I B L I O G R A P H I E -

Barret M.K. I94I Cancer Res. I 543

Bittner J.J. et Imagawa DT. I955 Cancer Res. I5 464

Bordet J. Infection et Immunité. Flammarion, Paris, I947

Borduas A.G. et Grabar P. Annales Inst. Pasteur I953 84 903

Boyden S.V. Proc. soc. exp. biol. med. I950 73 289

Burnett F.M. Brit. J. exp. path. I946 27 236

Calaresu F. Spurier W.A. Stever Schwarzt S.O.
J. lab. cli. med. I956 48 I02

Dausset J. Immunologie Flammarion Paris I955

Dujarric de la Riviere R. Annales Inst. Pasteur I933 5I I49

Duran-Reynals F. Cancer res. I945 5 25

Duran-Reynals F. Am. J. med. I950 8 490

Duran-Reynals F. Bull. ass. franç. études cancer I95I 384 II4

Eichwald E.J. Cancer Res. I956 I6 9I8

Foley E.J. Cancer Res. I953 I3 835

Franks L.M. Lancet I956 I7 I037

Furth J., Kabat E. J. Exp. med. I94I 74 247

Gastinel P., Fasquelle R. Eléments d'immunologie Masson Paris I953

Gorer P.A. Adv. in cancer Res. I956 IV I49

Graham R. et J. Cancer I955 8 408

Graham R. et J.

Green R.G. Cancer - Raven III Butterworth and Co. London I958

Hauschka T.S. Cancer Res. I952 I2 6I5

Kidd J.G. J. exp. med. I940 7I 335

Kidd J.G. J. exp. med. I94I 72 32I

Kidd J.G. J. exp. med. I946 83 227

Lacour F., Edlinger E. Bull. du cancer I945 42 382

Lacour F., Parnes V., Harel J. et Lacour J.
7° Congrès internat. hématologie. Sympôsium sur l'étiologie des leucémies. Septembre I958

Makari I.D. Brit. med. J. I7 I29I

- Bibliographie (suite) -

Mann L.S., Walker W.H. Cancer Res. I946 6 625

Motoki (Shikoku acta medica 1958) Excerpta med. cancer 1959 7 53

Moolten S.E. Clark. E. Tr. New York Acad. Sciences 1952 14 235

Oberling Ch. Le cancer. Gallimard Paris 1954

Price W.E. Greenfield R.E. Adv. in cancer res. 1958 V 199

Rous P. et Kidd J.G. J. exp. med. 1940 71 787

Salk J.E. J. immunology 1944 49 87

Seligman M. Grabar P. Bernard J. Le sang 1955 1 52

Stone H.B. Curtis R.M. Bewer J.H. Ann. Surg. 1951 134 519

Weiler E. Brit. J. cancer 1956 10 533 et 560

Witebsky E. Rose N.R. Shulman S. Cancer res. 1956 16 831

Zilber L.A. Adv. in cancer res. 1958 V 291

" J. Nat. cancer Inst. 1957 18 341

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-